

**PRODUCTION OF 2'-DEOXY-5-FLUOROURIDINE-DIACYL DERIVATIVE**

**Patent number:** JP1272595  
**Publication date:** 1989-10-31  
**Inventor:** KIKUCHI YOSHIYUKI; ISHII AKIHISA  
**Applicant:** CENTRAL GLASS CO LTD  
**Classification:**  
**- international:** A61K31/70; C07H19/073  
**- european:**  
**Application number:** JP19880102189 19880425  
**Priority number(s):** JP19880102189 19880425

**Report a data error here**

**Abstract of JP1272595**

**PURPOSE:** To efficiently obtain the subject compound useful as an antineoplastic agent, etc., by a small number of processes, by reacting 2'-deoxyuridine with fluorine gas in an aqueous solution and subsequently with a carboxylic anhydride or halide. **CONSTITUTION:** For example, 2'-deoxyuridine is added to an aqueous solution containing a carbonate so as to be 3-20% concentration and reacted with fluorine gas diluted with nitrogen, helium, etc., preferably at 0-25 deg.C to prepare 2'-deoxy-5,6-dihydro-5-fluoro-6-hydroxyuridine. To 1mol of the resultant compound, 4mol of a carboxylic anhydride or halide of formula I [R is  $\leq 20$ C aliphatic hydrocarbon or (substituted)phenyl; X is acyloxy or halogen expressed by RCO<sub>2</sub>], an organic base, etc., are added and heated, thus obtaining the objective compound of formula II.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-272595

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)10月31日

C 07 H 19/073  
// A 61 K 31/70

ADU

7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑭ 発明の名称 2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル誘導体の製造方法

⑮ 特 願 昭63-102189

⑯ 出 願 昭63(1988)4月25日

⑰ 発 明 者 菊 池 祥 之 東京都保谷市ひばりが丘2-9-8

⑱ 発 明 者 石 井 章 央 埼玉県川越市砂837-12

⑲ 出 願 人 セントラル硝子株式会社 山口県宇部市大字沖宇部5253番地

⑳ 代 理 人 弁理士 坂本 栄一

明 細 書

1. 発明の名称

2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル

誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

- (1) 2'-デオキシウリジンを水溶液中でフッ素ガスを作用させて2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-ヒドロキシウリジンを生ぜしめ、次いで一般式

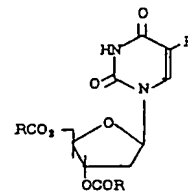


(1)

(式中、Rは炭素数20までの脂肪族炭化水素基、または置換あるいは無置換のフェニル基を、XはRCO<sub>2</sub>で表わされるアシロキシ基、またはハロゲン原子を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物あるいはハライドを作用させることを特徴とする一般式

(以下空白)



(II)

(式中、Rは炭素数20までの脂肪族炭化水素基、または置換あるいは無置換のフェニル基を示す)

で表わされる2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル誘導体の製造方法

- (2) 2'-デオキシウリジンを水溶液中で、低級脂肪酸またはその塩の存在下にフッ素ガスによりフッ素化し、次いで一般式



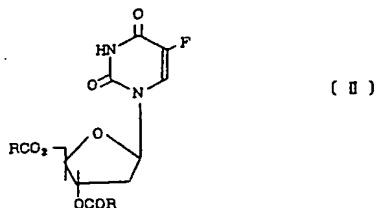
(1)

(式中、Rは炭素数20までの脂肪族炭化水素基、または置換あるいは無置換のフェニル基を、XはRCO<sub>2</sub>で表わされるアシロキシ基、またはハロゲン原子を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物あるいはハ

特開平1-272595 (2)

ライドを作用させることを特徴とする一般式



(式中、Rは炭素数20までの脂肪族炭化水素基、または置換あるいは無置換のフェニル基を示す)

で表わされる2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル誘導体の製造方法

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明者は、抗腫瘍剤またはその中間体として有用な2'-デオキシ-5-フルオロウリジンのジアシル体の製造方法に関するものである。

2'-デオキシ-5-フルオロウリジンの3',5'-ジアシル体、更には3-位も置換した誘導体は低毒性で高活性な抗腫瘍剤として合成が行われてい

る。

(従来の技術)

前記誘導体は、2'-デオキシ-5-フルオロウリジンのアシル化反応で合成されるが、原料の2'-デオキシ-5-フルオロウリジンの工業的な製法が確立されておらず高価で広く使用されるにっていない。

従来の2'-デオキシ-5-フルオロウリジンのジアシル体の製造方法としては2'-ハロゲン体を還元する方法(特公昭55-40598号)や、2'-デオキシウリジンのジアシル体に有機溶媒中でフッ素ガスを用いる方法(東独特許第95001号(1973))などが知られているが、還元法は2'-ハロゲン体までに数工程を要すること、有機溶媒中でのフッ素化は大規模化に困難さが生じる。

(発明が解決しようとする問題)

本発明者らは、より少ない工程で2'-デオキシ-5-フルオロウリジンのジアシル体を効率的に製造することを目的として鋭意検討したところ、工業的に入手できる2'-デオキシウリジン

のフッ素化およびアシル化による効率的な製造方法を見出した。

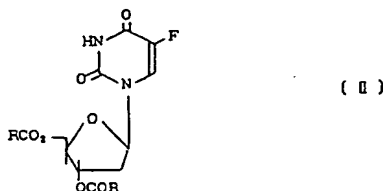
(問題点を解決するための手段)

すなわち本発明の第1は、2'-デオキシウリジンに水溶液中でフッ素ガスを用いて、2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-ヒドロキシウリジンを生ぜしめ、次いで一般式



(式中、Rは炭素数20までの脂肪族炭化水素基、または置換あるいは無置換のフェニル基を、XはRCO2で表わされるアシロキシ基、またはハロゲン原子を示す)

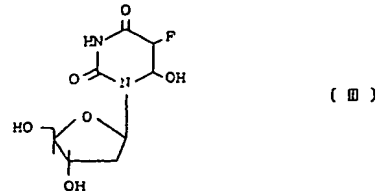
で表わされるカルボン酸の無水物あるいはハライドを作用させることを特徴とする一般式



(式中、Rは炭素数20までの脂肪族炭化水素基、または置換あるいは無置換のフェニル基を示す)

で表わされる2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル誘導体の製造方法であり、本発明の第2は2'-デオキシウリジンを水溶液中で、低級脂肪酸またはその塩の存在下にフッ素ガスによりフッ素化し、次いで前記一般式(I)で表わされるカルボン酸の無水物あるいはハライドを作用させることを特徴とする2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル誘導体の製造方法である。

第1の発明の2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-ヒドロキシウリジンは次式



## 特開平 1-272595 (3)

で表わされ、2'-デオキシウリジンを水中、希釈したフッ素ガスを作用することで容易に得られる。フッ素ガスを希釈する気体としては、窒素、ヘリウム、アルゴンなどの不活性ガスが用いられ、フッ素濃度は5~20モル%が採用される。

フッ素化はスムーズに進行するが、フッ素化反応後の媒質が強酸性になることによる糖-塩基結合の開裂副生物の生成を少なくするために、反応温度は50℃以下、好ましくは、0~25℃の穏和な条件下で実施する。さらには、フッ素化で生成するHFを捕獲するために炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸塩を1当量以上含む水溶液中でのフッ素化も副生物の生成を抑えられる。また、2'-デオキシウリジンの水溶液中濃度は、特に限定されないが低すぎると、装置効率が悪く工業的でなく、3%以上20%までの範囲が推奨される。得られた反応液は、後段の単離時加熱条件により分解しないように、予め炭酸カル

シウム等により中和しておくことが好ましい。2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-ヒドロキシウリジンは結晶水1モルを含み、融点40~45℃の白色粉末である。

この化合物はさらに1モルに対して4モルまたはそれ以上の酸無水物または酸ハロゲン化物を用い、加熱することにより、アシル化および6-位の-OH基の脱離が容易に進行し2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル誘導体が得られ次いで加水分解により効率的に2'-デオキシ-5-フルオロウリジンを得ることができる。

酸無水物としては無水酢酸、無水プロピオン酸、無水イソ酪酸などの直鎖あるいは分枝カルボン酸無水物、およびコハク酸等の環状無水物が用いられる。後者の場合には $\omega$ -カルボキシ置換アシル体が得られる。カルボン酸ハライドとしては、塩化アセチル、臭化アセチルから塩化カプリルや塩化ラウロイル等の長鎖脂肪酸ハライドおよび塩化ベンゾイルや塩化 $p$ -クロロベンゾイル等の芳香族カルボン酸ハライドが適用で

きる。

反応系には、ビリジン、置換ビリジン、 $N$ -アルキルイミダゾール、トリアルキルアミン、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルボン酸アミドなどの有機塩基を加えることが効果的であるが、その量としては5モル%の触媒量から、反応溶媒系まで必要に応じて採用される。溶媒は必ずしも必要でないが、原料化合物を溶解できる酢酸エチル、アセトニトリル、THFなどが使用できる。反応温度は特に制限されないが、室温から120℃の間で行われる。精製は反応液を減圧下に除去し、再結晶またはカラムクロマトグラフィー分離に付すことで行われる。

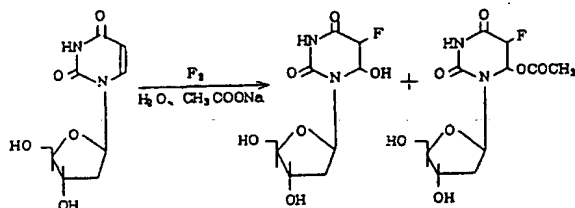
本発明の第2は、2'-デオキシウリジンを水溶液中、低級脂肪酸またはその塩の共存下にフッ素ガスによりフッ素化して、中間体を生成せしめ、次いで該中間体にカルボン酸の無水物またはハライドを作用させて2'-デオキシ-5-フルオロウリジンのジアシル誘導体を製造させる方法である。

2'-デオキシウリジンのフッ素化に際して各種溶媒が用いられるが、溶解性を考慮すると水溶液が有利である。また、水溶液中の2'-デオキシウリジンの濃度は、10重量%以下で行うのが好ましい。フッ素化は不活性ガス、窒素、ヘリウム、アルゴンなどで希釈した5~10%のフッ素ガスを溶液に吹き込むことによって行われる。添加物として、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの炭素数4までの低級脂肪酸またはその、Li塩、Na塩、K塩などのアルカリ金属塩、Mg塩、Ba塩などのアルカリ土類金属塩およびアンモニウム塩が用いられる。本添加物の効果としては、フッ素化に際して生成するフッ化水素を捕獲すると共に、次工程の反応の触媒となることから、2'-デオキシウリジンに対して1モル以上必要で、通常2~5倍モル用いられる。

フッ素化は加熱せずに進行するが、糖-塩基結合の開裂を抑える為に0℃から室温の穏和な条件下で実施する。反応の進行は再濃液体クロマトグラフィーで追跡し原料が消失した時点で

## 特開平1-272595(4)

フッ素ガスの導入を停止する。この反応により次式で示されるとおり2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-ヒドロキシウリジンと2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-アシロキシウリジンとの混合物が得られる。



この混合物の生成比は、添加物の低級脂肪酸またはその塩の量および脂肪酸の炭素数によって異なる。フッ素化反応が完了した後、減圧下に溶媒を除去し、乾固する。残渣に前記した一般式(1)のカルボン酸の無水物あるいはハライドを基質に対して4~50倍加えて加熱攪拌する。反応は室温からカルボン酸の無水物あるいはハライドの沸点までの間で行われるが、反応

完結までの時間、副反応を抑えるという点から50℃から120℃の範囲が好ましい。高速液体クロマトグラフィーで反応を追跡して変化が認められなくなった時点で加熱を止める。本発明において用いる酸無水物、酸ハライドは前記した第1の発明で用いられるものと同様であり、反応系にビリジン等の有機塩基を加えることが効果的であるのも第1の発明と同様である。生成物2'-デオキシ-5-フルオロウリジンの3',5'-ジアシル体の単離法としては、反応液を水で希釈するか、減圧下に溶媒を除去してから水を加え、CHCl<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl-CHCl<sub>2</sub>、CHCl<sub>2</sub>-CHCl<sub>2</sub>などのハロゲン系溶媒で抽出する。溶媒を留去するとわずかに着色した2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-3',5'-ジアシル体を得られるが、所望に応じて再結晶により精製できる。

本化合物は、このままでも制癌剤等として有用であるが、含水アルコール中、水酸化アルカリあるいはアンモニアを作用して脱アシル化を行わしめて2'-デオキシ-5-フルオロウリジンに

導くことにより3',5'-位が非対称に置換されたより効果的な制癌剤の原料としても使用される。

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

## (実施例)

## 実施例-1

2'-デオキシウリジン50.0g(0.22mol)を1ℓの水に溶解し、激しくかきまぜながら、10%He希釈フッ素ガスを流量140ml/minの割合で通じ、3~5℃に保って反応をおこなった。反応は高速液体クロマトグラフィーで追跡し、原料が消失するまでに6時間50分要した。この際のF<sub>2</sub>消費量は0.236molであった。反応液に炭酸カルシウム31g加えて1.5時間かきまぜて中和し、生じた白色沈殿をセライトを通じて濾過した。減圧下、内温40℃以下で水を留去して得られた粘稠油状物にエタノール200mlを加えて不溶の白色沈殿を濾別した。濾液から減圧下に溶媒を除去すると白色の固型物である2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-ヒドロキシウリジン(一水塩)(以下(Ⅲ)H<sub>2</sub>Oと略す。)を60.8g得た。

(98%)。

融点 40~45℃

<sup>1</sup>H nmr (CD<sub>3</sub>OD) δ 2.25(m, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>)、  
3.60~3.90(m, 3H, 4'-CH, 5'-CH<sub>2</sub>)、  
4.35(m, 1H, 3'-CH)、5.27(m, 1H, 5'-CH)、  
5.55(m, 1H, 6-CH)、6.20(t, 1H, 1'-CH)

<sup>19</sup>F nmr (CD<sub>3</sub>OD) -7.2(d, J=48Hz)、  
-5.0(d, J=48Hz)、  
9.6(d, J=48Hz)、  
12.4(d, J=48Hz) ppm  
(CFCl<sub>3</sub>基準)

## 元素分析

## 分析値

C:38.30, H:5.38, N:9.63%

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>Oとしての計算値

C:38.40, H:5.12, N:9.32%

本化合物の一部をビリジンと無水酢酸を作用させて2'-デオキシ-3',5'-ジアセチル-5-フルオロウリジンに誘導して高速液体クロマトグラフィーで検索したところ、塩基結合が開裂

## 特開平1-272595 (5)

した5-フルオロウリジンが1%含有されていた。

## 実施例2~4

2'-デオキシウリジンの水溶液中のフッ素化につき、フッ素化温度および条件を第1表のとおりとする以外は実施例1と同様にして反応をおこなった。

この結果を第1表に示す。

第1表

| 実施例 | フッ素化温度 | 添加物(当量)                             | (Ⅲ) H <sub>2</sub> O 収率 | 糖-塩基開裂割合 |
|-----|--------|-------------------------------------|-------------------------|----------|
| 2   | 25℃    | —                                   | 87%                     | 3.8%     |
| 3   | 3~5℃   | NaHCO <sub>3</sub> (2)              | 70.5%                   | —        |
| 4   | 3~5℃   | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2) | 82.5%                   | —        |

## 実施例5

実施例1で得た(Ⅲ) H<sub>2</sub>O 4.47g (15.9mmol)を無水酢酸40g (0.39 mol)に懸濁し、ビリジン120mg (1.56mmol)を加えて、100℃で15時間攪拌した。減圧で溶媒を濃縮してから、残渣をエタノールより再結晶し2'-デオキシ-3',5'-ジアセ

チル-5-フルオロウリジン(Ⅱ)(R=CH<sub>3</sub>)を3.80g (72.6%)得た。

m.p. 148~9℃

<sup>1</sup>H nmr (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15(s, 6H)、  
2.2~2.8(m, 2H)、  
4.3(m, 3H)、5.2(m, 1H)、  
6.3(t, 1H)、  
7.65(d, 1H, J=6Hz)

<sup>13</sup>C nmr (CDCl<sub>3</sub>) -164.88ppm(d, J=5.9Hz)、  
(CFCl<sub>3</sub>基準)

ir (KBr) ν 3500 1750, 1700, 1660, 1230cm<sup>-1</sup>

## 実施例6~10

化合物(Ⅲ) H<sub>2</sub>O 1.00g (3.6mmol)を無水酢酸9.7g (89mmol)に懸濁し、各種有機塩基を触媒量(0.32mmol)添加し、所定の温度で攪拌した。実施例-5と同様に処理して2'-デオキシ-3',5'-ジアセチル-5-フルオロウリジン(Ⅱ)(R=CH<sub>3</sub>)を得た。結果を第2表に示す。

(以下余白)

第2表

| 実施例 | 有機塩基               | 反応条件  |        | (Ⅱ)<br>(R=CH <sub>3</sub> )<br>収率(%) |
|-----|--------------------|-------|--------|--------------------------------------|
|     |                    | 温度(℃) | 時間(hr) |                                      |
| 6   | 4-ジメチルアミノ<br>ビリジン  | 70    | 4.5    | 80                                   |
| 7   | r-ピコリン             | 100   | 6      | 74                                   |
| 8   | N-メチルイミダゾール        | 70    | 6      | 81                                   |
| 9   | トリエチルアミン           | 70    | 11.5   | 79                                   |
| 10  | N,N-ジメチル<br>アセトアミド | 100   | 16     | 21                                   |

## 実施例11

(Ⅲ) H<sub>2</sub>O 1.01g (3.56mmol)と無水プロピオン12.4g (95.4mmol)および4-ジメチルアミノビリジン39mg (0.32mmol)の混合物を70℃で2.5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに吸着し、ベンゼン-メタノール(5:1)溶出部分をエタノール-ベンゼンより再結晶し2'-デオキシ-3',5'-ジプロピオニル-5-フルオロウリジン(Ⅱ)(R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)の白色結晶を0.78g (61%)得た。

m.p. 78~78.5℃

## 実施例12

(Ⅲ) H<sub>2</sub>O 1.00g (3.55mmol)、無水イソ酪酸14.0g (88.6 mmol)、4-ジメチルアミノビリジン39mg (0.32mmol)の混合物を70℃で2.5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで分離し、クロロホルム-エタノール(60:1)溶出部分より2'-デオキシ-3',5'-ジイソブチル-5-フルオロウリジンを1.05g (77%)得た。

m.p. 120~121.5℃

## 実施例13

(Ⅲ) H<sub>2</sub>O 1.02g (3.6mmol)と無水コハク酸8.9g (89mmol)、4-ジメチルアミノビリジン39mg (0.32mmol)を酢酸エチル17ml中で5時間還流攪拌した。溶媒除去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、クロロホルム-エタノール(93:7)溶出部から3',5'-ビス(3-カルボキシプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン(Ⅱ)(R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)の油状物を1.15g (73

## 特開平1-272595 (6)

%) 得た。

$^1\text{H}$  nmr (重アセトン)  $\delta$  2.10~2.70(m, 10H)、  
4.10~4.50(m, 3H)、  
5.10~5.40(m, 1H)、  
6.25(t, 1H, J=6.8Hz)、  
7.75(d, 1H, J=6.8Hz)、  
4.90~6.10(broad)  
 $^{19}\text{F}$  nmr (重アセトン) -166.27ppm(d, J=6.8Hz)、  
( $\text{CFCl}_3$ 基準)  
ir (Neat) 3500, 3250, 1740, 1490,  
1290, 1180---  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例14

(Ⅲ)  $\text{H}_2\text{O}$  1.18g (4.2mmol) をビリジン24ml に溶解し、0℃で攪拌しながら塩化カプリリル4.76 (29.3mmol) を滴下した。溶液を95℃に保ち5時間攪拌した。反応混合物を水にあげてクロロホルムで抽出し、希硫酸、1%重曹水、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで分離し、クロロホルム-n-ヘキ

サン(1:1) 溶出部より2'-デオキシ-3',5'-ジカプリリル-5-フルオロウリジン(Ⅱ)( $\text{R}=(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ )を油状物として1.35g(65%)得た。

$^1\text{H}$  nmr ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t, 6H, J=6.8Hz)、  
1.10~2.00(m, 20H)、  
2.00~2.90(m, 6H)、  
4.10~4.70(m, 3H)、  
5.10~5.40(m, 1H)、  
6.35(t, 1H, J=6.8Hz)、  
7.70(d, 1H, J=6.4Hz)、  
9.90~10.70(broad s, 1H)

$^{19}\text{F}$  nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) -164.62ppm(d, J=6.4Hz)、  
( $\text{CFCl}_3$ 基準)

ir (KBr) 3240, 3120, 2960, 2890,  
1740, 1480, 1370, 1280,  
1180, 1120  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例15~20

(Ⅲ)  $\text{H}_2\text{O}$  1.0 g (3.6mmol) をビリジン24ml に溶解し、アシルハライド21.6mmolを加え、実施例-14と同じ条件で反応と処理を行い、2'-デ

オキシ-3',5'-ジアシル-5-フルオロウリジン(Ⅱ)を得た。

結果を第3表にまとめる。

第3表

| 実施例 | 反応物<br>$\text{R}-\text{CO}-\text{X}$         | R                                 | 生成物(Ⅱ)<br>収率 性状 mp(℃) |
|-----|--|-----------------------------------|-----------------------|
| 15  | $\text{CH}_3\text{COCl}$                     | $\text{CH}_3$                     | 80% 結晶 148-9          |
| 16  | $\text{CH}_3\text{COBr}$                     | $\text{CH}_3$                     | 82 " 148-9            |
| 17  | $\text{C}_2\text{H}_5\text{COCl}$            | $\text{C}_2\text{H}_5$            | 91 " 73-73.5          |
| 18  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$      | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$      | 32 " 49-50            |
| 19  | $\text{PhCOCl}$                              | Ph                                | 39 " 246              |
| 20  | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCl}$ | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 54 " 195-6            |

## 実施例-21

2'-デオキシウリジン2.02g (8.80mmol)、酢酸ナトリウム1.44g (17.6mmol) を40mlの水に溶解し、攪拌しながら、3~5℃で10%He希釈フラスコを通じた。液体クロマトグラフィーで反応を追跡したところ、11mmolの $\text{F}_2$ を通じた時点で

原料の消失が認められた。反応液を $^{19}\text{F}$  nmrで検索したところ-7.2ppm(d, 4.8Hz) ( $\text{CFCl}_3$ 基準)に2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-ヒドロキシウリジンのピークが、-8.6ppm(d, 4.8Hz)に2'-デオキシ-5,6-ジヒドロ-5-フルオロ-6-アセトキシウリジンのピークが67:33の比で認められた。

なお、水溶液のpHは5.1であった。減圧下、40℃以下で溶媒を濃縮して乾固し、残渣に無水酢酸22.4g (219mmol)を加え、75℃で2.5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、水および塩化メチレンを加え、塩化メチレン抽出用を乾燥、濃縮後、エタノールより再結晶して、2'-デオキシ-3',5'-ジアセチル-5-フルオロウリジン(Ⅱ)( $\text{R}=\text{CH}_3$ )を2.56g (88.4%)得た。

m.p. 148~149℃

$^1\text{H}$  nmr ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.15(s, 6H)、  
2.2~2.8(m, 2H)、  
4.3(m, 3H)、5.2(m, 1H)、  
6.3(t, 1H)、

## 特開平1-272595 (7)

7.65 (d, 1H, J=6Hz)、  
 $^{19}\text{F}$  nmr (CDCl<sub>3</sub>) -164.88ppm (d, J=5.9Hz)、  
 (CFCl<sub>3</sub>基準)

## 実施例22~28

各種脂肪酸の塩を添加して、実施例21と同様な条件で、2'-デオキシウリジンをフッ素化し、脂肪酸無水物を作用させ、2'-デオキシ-3',5'-ジアシル-5-フルオロウリジン(II)を得た。この結果を第4表に示した。

第4表

| 実施例 | 脂肪酸塩(当量)   | 5,6-二フル体<br>6-OH/5-OH<br>7%生成比 | 脂肪酸<br>無水物  | 生成物<br>(II) R<br>収率(%)           |
|-----|--|--------------------------------|---|----------------------------------|
| 22  | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Na (3.6)                                     | 53/47                          | (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O | R=CH <sub>3</sub> 87             |
| 23  | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> K (2.0)                                      | 63/37                          | "   | CH <sub>3</sub> 90               |
| 24  | (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Mg · 4H <sub>2</sub> O (2.0) | 62/38                          | "   | CH <sub>3</sub> 74               |
| 25  | (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ba (2.0)                     | 71/29                          | "   | CH <sub>3</sub> 36               |
| 26  | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (1.0)                        | 71/29                          | "   | CH <sub>3</sub> 36               |
| 27  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> Na (2.0)                       | 88/12                          | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO) <sub>2</sub> O | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 65 |
| 28  | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> Na (2.0)                       | 99/1                           | (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> CO) <sub>2</sub> O | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> 77 |

法であり、工業的に入手容易な2'-デオキシウリジンを原料として、水の存在する系でフッ素ガスによりフッ素化することで、得られる中間体にカルボン酸無水物またはハライドを作用させて効率良く、目的物を得ることができるという効果を奏するものである。

特許出願人 セントラル硝子株式会社

代理人 弁理士 坂本 栄一



## 参考例1

水酸化ナトリウム15.55g(0.389mol)をイオン交換水200mlに溶解し、エタノール500mlと混合し氷冷した。かきまぜながら2'-デオキシ-3',5'-ジアセチル-5-フルオロウリジン(II)(R=CH<sub>3</sub>) 42.18g(0.128mol)を加え、室温で3.5時間かきまぜると透明な溶液になった。酢酸20gを加えて中和し、減圧下に反応液を濃縮した。残渣に水500mlを加えて溶解し、陽イオン交換樹脂IR 120-B 100mlを加え、1時間放置した。樹脂を洗別した後、再度同量の陽イオン交換樹脂を加えて同じ操作を行い、濾液は減圧下に蒸発乾固した。得られた白色固体をエタノールから再結晶して、24.80g(78.9%)の2'-デオキシ-5-フルオロウリジンを得た。

m.p. 149.5~150.5℃

旋光度 (α)<sub>D</sub><sup>25</sup> +37.3° (C=1.06, H<sub>2</sub>O)

(発明の効果)

本発明は抗腫瘍剤等として有用な2'-デオキシ-5-フルオロウリジン-ジアシル誘導体の製造